

Synthese spasmolytisch wirkender Körper. XV¹⁾

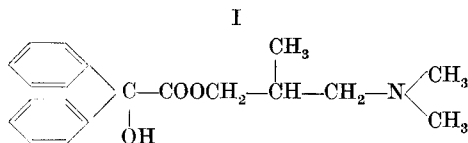
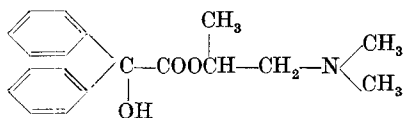
Synthese von Derivaten basischer Benzilsäureester

VON JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese von Derivaten (Äther und Ester) des Diphenyl-hydroxy-essigsäure-(dimethylamino)-isopropylesters und Diphenyl-hydroxy-essigsäure-(β -methyl- γ -dimethylamino)propylester beschrieben.

In einer früheren Mitteilung²⁾ teilten wir mit, daß uns die Synthese von Benzilsäureestern gelungen ist, welche neben einer spasmolytischen Wirkung auch eine starke analgetische Wirkung besitzen³⁾⁴⁾. Auf der Suche nach solchen neuen spasmolytisch wirkenden Substanzen, welche auch eine analgetische Wirkung besitzen, haben wir Benzilsäure mit Dimethylaminoisopropanol bzw. seinem Chlorid, dem Dimethylaminoisopropylchlorid zu Diphenyl-hydroxy-essigsäure-(dimethylaminoisopropylester (I) einerseits und andererseits die Benzilsäure mit β -Methyl- γ -dimethylamino-propanol zu Diphenyl-hydroxy-essigsäure-(β -methyl- γ -dimethyl-amino)propylester (II) verestert:



Die Veresterung der Benzilsäure verlief nach den üblichen Veresterungsmethoden glatt, wie

¹⁾ XIV. Mitt., J. prakt. Chem. (im Druck).

²⁾ J. KLOSA, Arch. pharmaz. Ber. deutsch. pharmaz. Ges. **287**, 59, 322 (1954).

³⁾ E. v. SKRAMLIK, Z. inn. Med. u. Grenzgeb. **13**, 785 (1958).

⁴⁾ J. D. McCOLL u. W. W.W RICE, J. pharm. exp. Therapeut. **122**, 51 (1958).

a) Umesterung des Benzilsäuremethylesters mit den entsprechenden basischen Alkoholen⁵⁾;

b) Kochen der Benzilsäure mit -Dimethylaminoisopropylchlorid und β -Methyl- γ -dimethylaminopropylchlorid in Isopropanol nach HORENSTEIN und PÄHLICKE⁶⁾ oder auch einfacher durch Erhitzen der Benzilsäure mit den Hydrochloriden der genannten Alkylaminoalkylchloride bei Gegenwart von wasserfreiem Kaliumcarbonat in Toluol.

Am zweckmäßigsten hatte sich das Verfahren b) erwiesen, also die Arbeitsweise nach HORENSTEIN und PÄHLICKE.

Mit Thionylchlorid konnte die Hydroxylgruppe bei I und II durch Chlor ersetzt werden, so daß Diphenyl-chlor-essigsäure(dimethylamino-isopropylester (III) und Diphenyl-chloressigsäure(β -methyl- γ -dimethylamino)propylester (IV) erhalten wurden, welche durch Kochen mit Alkoholen zu Diphenyl-alkoxy-essigsäure-(dimethylamino)isopropylester (bzw. -(β -methyl- γ -dimethylamino)propylester veräthert wurden (V–XII).

Diese Äther konnten auch aus den entsprechenden -Diphenyl-alkoxyessigsäuren mit den entsprechenden Dialkylaminoalkylchloriden nach PÄHLICKE und HORENSTEIN⁶⁾ in Isopropanol erhalten werden. Jedoch hatte sich wegen der immerhin schwieriger zugänglichen -Diphenyl-alkoxy-essigsäuren⁵⁾ der Weg über III und IV vorteilhafter erwiesen. I und II ergaben mit Säureanhydriden, wie Acetanhydrid und Propionsäureanhydrid bei Gegenwart von konz. Schwefelsäure die Diphenyl-acyloxy-essigsäure-(dimethylamino)isopropylester (XIII und XIV) bzw. die entsprechenden (β -methyl- γ -dimethylamino)propylester (XV und XVI).

VI und X erweisen sich als starke Spasmolytika und Analgetika. Die analgetische Wirkung gleicht zwar derjenigen der Salicylate und Pyrazolone, sie ist jedoch um ein Mehrfaches größer und beträgt $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ derjenigen des Morphinsulfats.

VI hat sich besonders gut wirksam bei rheumatischen Schmerzen erwiesen und ist ein Bestandteil des „Arthrodestal“, welches seit etwa zwei Jahren therapeutisch verwendet wird⁷⁾.

Beschreibung der Versuche

Diphenyl-hydroxy-essigsäure-(dimethylamino)isopropyl-ester (I)

a) 24,2 g Benzilsäuremethylester werden mit 15 ml (Überschuß) Dimethylaminoisopropanol und Zusatz von 0,8 g Natrium unter Abdestillation des abgespaltenen Methanols

⁵⁾ Vgl. J. BÜCHI, H. LAUENER, R. MEYER u. R. LIEBERHERR, *Helv. chim. Acta* **34**, 376 (1951).

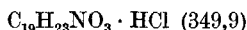
⁶⁾ HORENSTEIN u. PÄHLICKE, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **71**, 1645 (1938).

⁷⁾ Hersteller: KRUGMANN, Hamburg.

2–4 Stunden erhitzt. Danach dampfte man bei einer Temperatur von 100–120 °C und Kp_{12} alle flüchtigen Bestandteile ab. Der Rückstand wurde mit 50 ml 2 n-Salzsäure aufgenommen und mit 2 n-Natronlauge unter Kühlen alkalisiert. Das ausgefallene Öl wird mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und Äther verdampft; zurück bleibt ein Öl, welches nach Reiben und einigen Stunden Stehen erstarrt. Smp. 73–75 °. Ausbeute 55%.

Hydrochlorid wird erhalten durch Lösen der Base in Äther und Zusatz alkoholischer Salzsäure. Smp. 223–225 °

b) 23 g Benzilsäure werden in 120 ml wasserfreiem Isopropanol mit 14 g (kleiner Überschuß) Dimethylaminoisopropylchlorid 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Aus der klaren Lösung beginnt sich bereits nach 3 Stunden Kochen das Hydrochlorid von I abzuscheiden. Nach Beendigung der Kochzeit wird 10–12 Stunden im Eisschrank stehen gelassen. Der dicke Kristallbrei wird abgesaugt; Rohausbeute etwa 24 g. Smp. 213 bis 215 °. Die Kristalle werden in 100 ml Methanol heiß gelöst, filtriert und das Filtrat bis zur beginnenden Trübung mit wasserfreiem Äther versetzt. Das Hydrochlorid von I kristallisiert in schneeweißen Kristallen; Smp. 223–225 °, Ausbeute etwa 20 g.



ber.: C 62,46%; H 6,84%; N 4,01%;

gef.: C 62,38%; H 6,91%; N 4,05%.

Hydrobromid: Durch Lösen der freien Base von I in wenig Methanol. Zusatz von Bromwasserstoffsäure und Fällen mit Äther, Smp. 220–202 °.

Methobromid: 5 g der freien Base von I werden in 30 ml wasserfreiem Aceton gelöst. Dazu werden 6 ml Methylbromid (Überschuß) bei 5 °C zugefügt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Methobromid scheidet sich in farblosen Kristallen ab. Ausbeute: etwa 4,5 g. Smp. 103–105 °.



ber.: Br 20,20%; gef.: Br 21,01%.

Methojodid: Aus 5 g der freien Base und Methyljodid in Aceton bei gewöhnlicher Temperatur. Es scheidet sich zuerst ein Öl ab, welches in farblosen Nadeln erstarrt. Smp. 153–155 °, kann aus Methanol und Zusatz von abs. Äther umkristallisiert werden.



ber.: J 27,91%; gef.: J 28,02%.

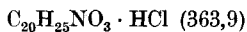
c) 23 g Benzilsäure, 15 g Dimethylaminoisopropylchlorid-chlorhydrat und 14 g wasserfreies Kalicarbonat werden im Mörser unter Toluol verrieben, sodann wird alles in einem Rundkolben gespült und mit Toluol auf 150 ml aufgefüllt. Man erhitzt 30 Minuten bis zum Sieden des Toluols, daraufhin wird erkalten gelassen und Toluol dekantiert. Die kristalline Masse wird mit 120 ml wasserfreiem Isopropanol übergossen und nun wird unter Rückfluß sechs Stunden gekocht. Aufarbeitung wie unter b). Ausbeute 70%.

Diphenyl-hydroxy-essigsäure-(β -methyl- γ -dimethylamino)propyl-ester (II)

Herstellung: aus Benzilsäuremethylester und β -Methyl- γ -dimethylaminoisopropanol analog wie unter Ia). Ausbeute 55%. Aus Benzilsäure und β -Methyl- γ -dimethylaminoisopropylchlorid analog wie unter Ib). Ausbeute 85%.

Freie Base: Öl, das nach einigen Stunden kristallin erstarrt. Smp. 78–80 °.

Hydrochlorid: farblose Nadeln, Smp. 188–180 °.

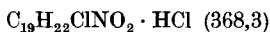


ber.: C 66,11%; H 7,13;

gef.: C 66,05%; H 7,15%.

Diphenyl-chloressigsäure (β -dimethylamino)propyl-ester (III)

35 g des Hydrochlorids von I werden in 150 ml wasserfreiem Benzol suspendiert. Unter Rühren läßt man bei Zimmertemperatur 50 ml frisch dest. Thionylchlorid eintropfen. Die Temperatur soll hierbei 30° nicht übersteigen. Nach Beendigung der Thionylchloridzugabe wird bei gewöhnlicher Temperatur noch eine Stunde gerührt und dann auf dem Wasserbade unter Rückfluß eine Stunde erhitzt. Nach Abkühlen kristallisiert das Hydrochlorid von III aus. Reinigung erfolgt am besten durch wiederholtes Aufschwemmen in Petroläther und wasserfreiem Benzol. Smp. 183—185°. Freie Base ist nicht beständig.



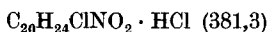
ber.: C 62,13%; H 6,21%;

gef.: C 62,05%; H 6,28%.

Diphenyl-chloressigsäure-(β -methyl- γ -dimethylamino)propyl-ester (IV)

36,3 g des Hydrochlorids von II werden in 200 ml wasserfreiem Benzol suspendiert. In diese Suspension werden bei gewöhnlicher Temperatur unter Rühren 40 ml Thionylchlorid eingetrofft. Daraufhin wird eine Stunde auf dem Wasserbade unter Rückfluß erwärmt, Benzol und überschüssiges Thionylchlorid werden im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird erneut mit 100 ml wasserfreiem Benzol verrührt und nochmals im Vakuum alles eingedampft.

Der nun farblose kristalline Rückstand wird mit 30 ml wasserfreiem Benzol verrührt. Es wird 30 ml wasserfreier Äther zugesetzt und eine Stunde stehen gelassen. Es wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Smp. 160—162°; Kristalle sind hygroskopisch. Ausbeute etwa 30 g.



ber.: C 62,99%; H 6,59%;

gef.: C 63,01%; H 6,52%.

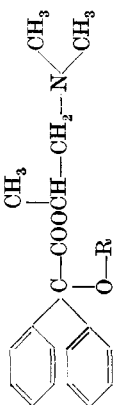
Diphenyl-alkoxy-essigsäure-(dialkylaminoalkanol)-ester

a) 30 g der Hydrochloride von III und IV werden mit 40—60 ml Alkanolen (wie Methanol, Äthanol, Propanol, Butanol) 3—4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten und Verdünnen der Lösungen mit Äther kristallisierten die neuen Äther (V—XII) aus. Ausbeute 85%.

b) 0,1 Mol der Diphenyl-alkoxy-essigsäuren⁵⁾ wurden mit 0,15 Mol Dimethylaminoisopropylchlorid bzw. β -Methyl- γ -dimethylaminopropylchlorid in Isopropanol analog wie bei I unter b) gekocht und aufgearbeitet. Ausbeute etwa 80%.

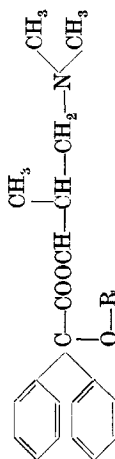
Die Tab. 1 und 2 geben die Eigenschaften der neuen Verbindungen V—XII an:

Tabelle 1



Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse N in % ber.	Analyse N in % gef.	Smp.: Hydrochlorid	Methobromid	Methojodid
V	-CH ₃	C ₂₁ H ₂₆ BrNO ₃ (als Methobromid)	422,4	3,33	3,42	hygroskopisch	166/168 °C	136/138 °C
VI	-C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₇ NO ₃ · HCl	378,0	3,71	3,75	210/211 °C	178/180 °C	—
VII	-C ₃ H ₇ (n)	C ₂₃ H ₂₉ NO ₃ · HCl	392,0	3,57	3,60	163/165 °C	—	—
VIII	-C ₄ H ₉ (n)	C ₂₃ H ₃₁ NO ₃ · HCl	406,0	3,46	3,44	128/130 °C	85/87 °C	ölig

Tabelle 2



Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse N in % ber.	Analyse N in % gef.	Smp.
IX	-CH ₃	C ₂₁ H ₂₇ NO ₃	341,5	4,11	4,15	57/59 °C
X	-C ₂ H ₅	C ₂₂ H ₂₉ NO ₃ · HCl	392,0	3,58	3,61	166/168 °C
XI	-C ₃ H ₇ (n)	C ₂₃ H ₃₁ NO ₃ · HCl	406,0	3,46	3,41	149/151 °C
XII	-C ₄ H ₉ (n)	C ₂₃ H ₃₃ NO ₃ · HCl	410,0	3,34	3,36	148/150 °C

Diphenyl-acetoxy-essigsäure-(β -dimethylamino)isopropyl-ester (XIII)

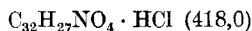
10 g des Hydrochlorids von I werden in 20 ml Essigsäureanhydrid eingetragen. Daraufhin werden 2 ml konz. Schwefelsäure unter Rühren eintropfen gelassen. Temperatur darf hierbei nicht 50 °C übersteigen. Nachdem alles etwa 8 Stunden stehen gelassen wurde, wird mit Äther verdünnt. Das Gemisch wird sodann mit 15 ml 2n-Salzsäure durchgeschüttelt und vorsichtig — ohne daß die Temperatur auf 30 °C steigt — mit 2 n-Natronlauge alkalisiert. Es scheidet sich ein Öl aus, welches mit Äther ausgeschüttelt wird. Die ätherische Lösung wird mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und Äther wird abdestilliert. Zurück bleibt ein farbloses Öl, welches mit wasserfreiem Äther aufgenommen und mit alkoholischer Salzsäure bis zur Trübung versetzt wird. Es kristallisiert das Hydrochlorid von I aus. Smp. 191—193 °, durch Lösen in Äthanol und Zusatz von Äther kann es umkristallisiert werden. Ausbeute etwa 8 g.



ber.: Cl 8,68; gef.: Cl 8,74%.

Diphenyl-propionyloxy-essigsäure-(β -dimethylaminoisopropanol)-ester (XIV)

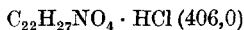
Aus 5 g Hydrochlorid von I und 25 ml Propionsäureanhydrid analog wie XIV. Ausbeute 5 g. Smp. 187—189° des Hydrochlorids, freie Base Öl.



ber.: Cl 8,39%; gef.: Cl 8,45%.

Diphenyl-acetoxy-essigsäure(β -methyl- γ -dimethylamino)propyl-ester (XV)

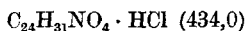
Aus 10 g des Hydrochlorids von II, 30 ml Essigsäureanhydrid und 2 ml konz. Schwefelsäure analog wie XIV, Ausbeute 8 g an Hydrochlorid, Smp. 169—171°. Freie Base Öl. Pikrat: Smp. 116—118 °.



ber.: Cl 8,64%; gef.: Cl 8,69%.

Diphenyl-butyryloxyessigsäure-(β methyl- γ -dimethylamino)propyl-ester (XVI)

Aus 10 g des Hydrochlorids von II, 40 ml n-Buttersäureanhydrid und 2 ml konz. Schwefelsäure analog wie XIV. Ausbeute 60%, Smp. 185—187° des Hydrochlorids. Freie Base Öl.



ber.: Cl 8,08%; Cl 8,15%.

Berlin-Zehlendorf, Privat-Forschungslabor.

Bei der Redaktion eingegangen am 15. Juli 1961.